

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 08256

(54)

Gels anhydres acides utilisables comme excipients dermatologiques.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 47/00.

(22)

Date de dépôt 22 mars 1976, à 15 h 50 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 42 du 21-10-1977.

(71)

Déposant : Société anonyme dite : CM INDUSTRIES, résidant en France.

(72)

Invention de : Francis Blanc et Jean Sagon.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des gels anhydres utilisables comme excipients dermatologiques.

La connaissance d'excipients présentant de bonnes propriétés physiques et pharmacologiques, permettant en particulier une absorption convenable à travers la peau de divers principes actifs, présente un grand intérêt.

C'est le but de la présente invention de fournir de tels excipients dermatologiques anhydres.

Les excipients selon la présente invention sont caractérisés en ce qu'ils comportent, pour 100 g de propylèneglycol :

- de 0,05 à 3% en poids de carboxypolyméthylène,

- de 0,05 à 1% en poids de triéthanolamine,

et que le poids de triéthanolamine est compris entre 5 et 50% du poids du carboxypolyméthylène.

Compte tenu des quantités relatives de triéthanolamine et de carboxypolyméthylène présentes dans les excipients selon l'invention, ces excipients sont acides et ont un pH qui peut varier, suivant les produits, entre environ 4 et environ 6.

Les excipients selon l'invention peuvent être utilisés dans cet état (gels anhydres visqueux) lorsque le principe actif y est soluble ou aisément dispersable. Ils peuvent également servir de base à d'autres excipients par addition d'un alcool, possibilité particulièrement intéressante lorsque le principe actif n'est pas soluble ou est peu soluble dans le propylèneglycol mais est soluble dans l'alcool considéré. La quantité d'alcool utilisable peut aller jusqu'à 20 à 30% en poids par rapport au poids du gel anhydre de base.

L'invention est basée sur l'observation surprenante que si, à un mélange de propylèneglycol et de carboxypolyméthylène (mélange contenant jusqu'à 2% en poids de carboxypolyméthylène), on ajoute à température ambiante des quantités croissantes de triéthanolamine (quantités allant par exemple de 5 à 100% en poids par rapport au carboxypolyméthylène), la viscosité du gel obtenu passe par un maximum qui correspond à une quantité de triéthanolamine nettement inférieure à la quantité stoechiométrique de cette amine, nécessaire pour neutraliser tout le carboxypolyméthylène.

Pour illustrer cette observation, on donne dans le tableau ci-après le pH et la viscosité (en poises) des mélanges obtenus en ajoutant des quantités croissantes de triéthanolamine (de 0,05 à 1,3% en poids) à un

mélange formé de propylèneglycol contenant 1% en poids de carboxypolyméthylène ("Carbopol" 934).

	Milieu	Pourcentage de triéthanolamine g %	Viscosité en poises	pH	Aspect
5	Propylèneglycol	0	0,65	4,8	Limpide
10	Propylèneglycol + carboxypolyméthylène, 1 g %	0	2,7	3,7	Suspension opalescente
	"	0,05	19	4,1	Gel translucide
	"	0,1	31	4,4	Gel limpide
	"	0,2	36	4,8	Gel limpide
	"	0,3	34	5,6	Gel limpide
15	"	0,5	21	5,9	Gel translucide
	"	1	2,58	7,1	Liquide trouble
	"	1,3	2,90	7,2	Liquide trouble

Ce tableau montre clairement que le mélange contenant 0,2% de triéthanolamine (soit 1/5 du poids du "Carbopol") constitue le gel le plus visqueux.

La qualité de l'excipient en ce qui concerne la libération du produit actif a été vérifiée dans les cas d'utilisation des gels anti-inflammatoires (difluprednate) par la méthode de vasoconstriction décrite ci-après.

La méthode de Mac KENZIE et STOUGHTON R.B. [Method for comparing percutaneous absorption of steroids, Arch. Dermatol. (1962), 86, pages 608-610], décrite par PLAGE V.A., VELAZQUEZ J.G. and BURDICK K.H. [Precise evaluation of topically applied corticosteroid potency, Arch. Dermatol. (1970), 101, pages 531-537] a été modifiée de façon à pouvoir suivre l'évolution de la réaction en fonction du temps.

Les essais sont pratiqués au niveau de la face interne de l'avant-bras dégraissé légèrement à l'éther.

Juste après ce dégraissage, trois bandes de huit zones carrées de 7 mm de côté sont délimitées à l'aide d'un tampon en caoutchouc enduit de vaseline très légèrement colorée.

Les préparations à étudier sont déposées à l'aide d'une seringue et d'un tube capillaire étalonné sur un volume correspondant à 2 mg.

Chaque préparation est déposée sur une zone carrée de chacune des trois bandes.

La préparation contenant le difluprednate est ensuite étalée sur toute la surface de la zone carrée à l'aide d'un agitateur de verre.

- 5 Chaque bande est recouverte individuellement d'une gaze (huit épaisseurs) doublée sur sa face interne d'une feuille de polyéthylène mince ("Occluderm"). L'ensemble est maintenu à l'aide de "blenderme" (3 M).

L'occlusion ainsi obtenue est conservée :

- 10 - 1 h pour la première bande,
- 3 h pour la deuxième bande,
- 6 h pour la troisième bande.

A chaque horaire, la bande correspondante est dégagée, lavée rapidement au savon, rincée et essuyée.

- 15 La lecture des résultats est faite 1 h après chaque lavage, par deux observateurs dans des conditions "aveugles".

Les réactions sont évaluées selon le barème suivant :

- 20 - 0 = pas de réaction
- 0,5 = réaction douteuse
- 1 = réaction nette d'intensité modérée
- 1,5 = réaction nette bien délimitée
- 2 = réaction intense bien délimitée
- 2,5 = réaction intense diffusant autour de la zone d'application
- 3 = réaction très intense et diffusant très largement.

- 25 Le relevé individuel est ensuite décodé. On a séparé les sujets en deux catégories d'après leur réaction au difluprednate dans l'alcool (à 6 h).

- score de 0 à 1,5 inclus = sujets peu sensibles
- score de 2 à 3 inclus = sujets sensibles.

- 30 Les résultats indiqués sont les moyennes des scores obtenus, soit sur l'ensemble des sujets, soit sur chaque catégorie.

- 35 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après; dans ce tableau, on a comparé les scores obtenus pour du difluprednate à 0,025% en solution, d'une part, dans l'alcool à 95°, d'autre part, dans un gel selon l'invention, constitué par du propylèneglycol (100 g) du "Carbopol 934" (2 g) de la triéthanolamine (0,2 g), auquel on a ajouté (en tant que solvant du difluprednate) de l'alcool isopropylique (20 g).

Heures	Difluprednate à 0,025% dans	Tous sujets		Sujets peu sensibles	
		Nombres	Moyennes scores bruts	Nombres	Moyennes scores bruts
5	1 { alcool gel	16	0,1	10	0,1
		12	0,1	7	0,1
	3 { alcool gel	16	0,6	10	0,4
		12	0,9	7	0,8
10	6 { alcool gel	16	1,6	10	1
		12	1,9	7	1,6

Les exemples non limitatifs ci-après décrivent des produits médicamenteux utilisant les gels selon la présente invention.

15 EXEMPLE 1

Gel anti-inflammatoire au 17-butyrate 21-acétate de 6 α ,9 α -difluoroprednisolone (difluprednate).

20 On réalise le gel par agitation de 2 g de carboxypolyméthylène ("Carbopol 934") dans 100 g de propylèneglycol et on y ajoute progressivement en agitant 0,2 g de triéthanolamine.

On dissout par ailleurs 0,05 g de difluprednate dans 20 g d'alcool isopropylique; on ajoute alors cette solution au gel précédemment obtenu tout en agitant.

EXEMPLE 2

25 Gel à l'acide rétinoïque.

On prépare un gel par agitation de 1 g de carboxyméthylène dans 50 g de propylèneglycol et on ajoute, toujours sous agitation, 0,1 g de triéthanolamine.

30 On solubilise par ailleurs 0,05 g d'acide rétinoïque et 0,02 g de butylhydroxyanisole dans 50 g de propylèneglycol.

On mélange les deux produits pour obtenir le produit final.

EXEMPLE 3Gel anti-inflammatoire à l'acétate de dexaméthasone.

	Acétate de dexaméthasone	0,1 g
5	Carboxypolyméthylène ("Carbopol 934" qualité pharmacie)	1,5 g
	Alcool isopropylique	20 g
	Triéthanolamine	0,15g
	Propylèneglycol	q.s.p. 100 g

On prépare ce gel suivant la technique de l'exemple 1.

10 EXEMPLE 4Gel vaginal antiseptique.

	Chlorhexidine	0,1 g
	Carboxypolyméthylène ("Carbopol 934" qualité pharmacie)	1 g
15	Triéthanolamine	0,2 g
	Propylèneglycol	q.s.p. 100 g

On opère suivant la technique de l'exemple 2.

REVENDICATIONS

1. Gels anhydres acides utilisables comme excipients dermatologiques, caractérisés en ce qu'ils contiennent, pour 100 g de propylèneglycol
 - de 0,05 à 3 % en poids de carboxypolyméthylène,
 - 5 - de 0,05 à 1 % en poids de triéthanolamine,et que le poids de triéthanolamine est compris entre 5 et 50 % du poids du carboxypolyméthylène.
2. Gels anhydres selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent en outre de 5 à 30 % en poids d'au moins un alcool.

THIS PAGE BLANK (USPTO)